

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—24135

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 499/68

識別記号

庁内整理番号
6365—4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)2月21日

499/04

499/12

// A 61 K 31/43

A D Z

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 19 頁)

⑮ ペニシリン誘導体およびその製法

⑯ 発明者 篠崎禎造

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑰ 特 願 昭53—97309

⑱ 出 願 昭53(1978)8月11日

⑲ 発明者 大井信宏

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑳ 発明者 茂呂寛治

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

㉑ 発明者 青木文弥

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

㉒ 出 願 人 中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

㉓ 代 理 人 安藤憲章

最終頁に続く

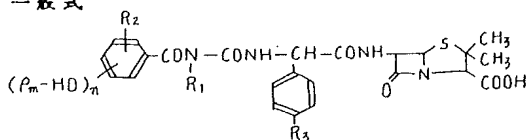
明 細 書

1. 発明の名称

ペニシリン誘導体およびその製法

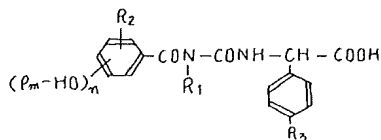
2. 特許請求の範囲

1) 一般式

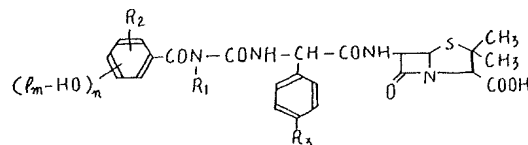


(式中 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロゲン原子を、 R_3 は水素原子または水酸基を意味する。 n は 1, 2 または 3 を意味し、 m は 1 から n までの整数を意味する。 ρ は置換基の位置を示す記号であつて、フェニル基中の 3 位、4 位または 5 位の何れかを意味する。) で表わされる化合物またはその塩。

2) 一般式

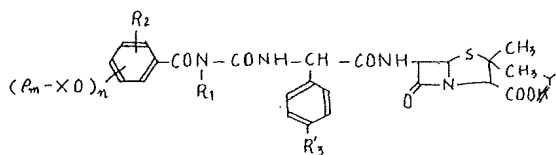


(式中 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロゲン原子を、 R_3 は水素原子または水酸基を意味する。 n は 1, 2 または 3 を意味し、 m は 1 から n までの整数を意味する。 ρ は置換基の位置を示す記号であつて、フェニル基中の 3 位、4 位または 5 位の何れかを意味する。) で表わされる置換ウレイドフェニル酢酸またはその反応性誘導体と 6-アミノペニシラン酸またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする一般式

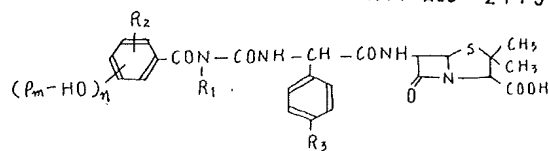


(式中 R_1 , R_2 , R_3 , n , m および ρ は前記と同一) で表わされるペニシリン誘導体またはその塩の製法。

3) 一般式



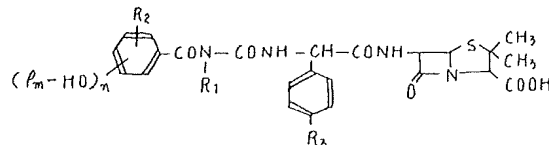
(式中 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロゲン原子を、 R_3 は水素原子、水酸基または保護された水酸基を意味する。 X は水素原子または水酸基の保護基を、 Y は水素原子またはカルボキシ基の保護基を意味する。但し、 X 、 Y および R_3 の中の少くとも1つが保護基を含むものとする。 n は1, 2または3を意味し、 m は1から n までの整数を意味する。 ρ は置換基の位置を示す記号であって、フェニル基中の3位、4位または5位の何れかを意味する。) で表わされる保護されたペニシリン誘導体から保護基を脱離させることを特徴とする一般式



(R_1 、 R_2 、 n 、 m および ρ は前記と同一、 R_3 は水素原子または水酸基を意味する。) で表わされるペニシリン誘導体またはその塩の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 (I)



(式中 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロゲン原子を、 R_3 は水素原子または水酸基を意味する。 n は1, 2または3を意味し、 m は1から n までの整数を意味する。 ρ は置換基の位置を示す記号であって、フェニル基中の3位、4位または5位の何れかを意味する。) で表わされる

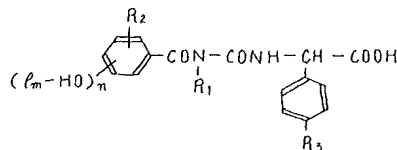
化合物またはその塩に関する。

日本国特許出願公開公報昭46-7334号、同7335号、同昭49-285号および同86519号には、6位アセトアミド基の α 位にベンゾイルウレイド型の基が結合したペニシリン誘導体が記載されているが、ベンゾイル基が水酸基で置換されている化合物については全く記載されていない。すなわち、本発明の前記一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体は新規化合物である。

本発明に係わるペニシリン誘導体は、ベンゾイル基において遊離の水酸基を有するが故に、前記特許公報に記載されている一連の化合物、例えば α -(3- β -クロロベンゾイル-3-メチルウレイド)ベンジルペニシリン、 α -(3-p-メトキシベンゾイル-3-メチルウレイド)ベンジルペニシリン等と比べ優れた作用を奏すると考えられる。すなわち、本発明のペニシリン誘導体はシュードモナス属菌に対し、前記特許公報に例示されている化合物や従前よりシュードモナス属菌に作用する薬物の代表例とされているカルベニシ

リンに比べ顕著な効力を試験管内試験並びに動物実験で示すばかりでなく、殺菌力が強く、低毒性であり、吸収・排泄・分布・代謝等の点で動物の体内挙動において優れており、且つ優れた感染防禦効果を示す。更に本発明のペニシリン誘導体は酸性条件下で安定である。従って、前記一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体は優れた抗菌剤として有用である。

更に本発明は、前記一般式 (I) で表わされるペニシリン誘導体の製法に関する。すなわち、一般式 (II)



(式中 R_1 は低級アルキル基を、 R_2 は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはハロゲン原子を、 R_3 は水素原子または水酸基を意味する。 n は1, 2または3を意味し、 m は1から n までの整数を意味する。 ρ は置換基の位

置を示す記号であつて、フェニル基中の3位、4位または5位の何れかを意味する。)で表わされる置換ウレイドフェニル酢酸またはその反応性誘導体と6-アミノペニシラン酸またはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする前記一般式(I)で表わされるペニシリン誘導体またはその塩の製法である。

ここで、前記一般式(II)で表わされる置換ウレイドフェニル酢酸の反応性誘導体とは、該化合物中のカルボキシル基が活性化された誘導体を意味する。例えば酸無水物、活性エステル、活性アミド等である。具体的には、例えばピバリン酸・トリクロロ酢酸・ペンタン酸のごとき脂肪族カルボン酸との混合無水物；フェニル アルキル炭酸混合無水物；芳香族カルボン酸混合無水物；1-ヒドロキシベンゾトリアゾリルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシフタルイミジルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、シアノメチルエステル、メ

トキシメチルエステル；イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール等との酸アミド等である。

6-アミノペニシラン酸の反応性誘導体とは、6-アミノ基が活性化された誘導体を意味する。6-アミノ基は、例えばトリメチルシリル基の導入によりアミド結合形成反応を充分に生起させることができる。

アミド結合形成反応は通常溶媒中で行なうのが好ましく、溶媒としてはアセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、アセトニトリル、ジオキサン、クロロホルム、メチレンクロリド、酢酸エチルのごとき不活性有機溶媒が用いられる。これらのうち親水性溶媒は水と混合して使用することも可能である。

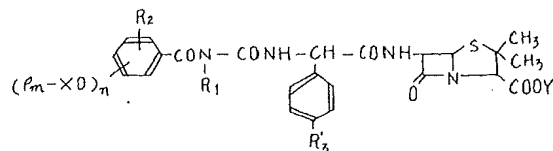
反応温度は、通常冷却ないし室温で行なわれるが、加温下で行なうこともある。反応時間は、反応温度・反応に供せられる化合物・溶媒等によって異なるが、数時間乃至数十時間の間で適宜選択される。

反応混合物からの目的物の単離は常法に従って

容易に行なうことができる。

なお、前記一般式(II)で表わされる置換ウレイドフェニル酢酸は新規化合物であるが、例えば相当するα-アミノフェニル酢酸類に相当する水酸基が保護されたペルゾイルカルバミン酸ハライド類を反応させ、次いで水酸基の保護基を脱離させることにより容易に製造することができる。ここで用いられる適当な保護基及びそれらの脱離手段については後述の一般式(III)で表わされる化合物におけるXおよびR₃についての説明の中で詳述される。

更に本発明は、前記一般式(I)で表わされるペニシリン誘導体の他の製法に関する。すなわち、一般式(III)



(式中R₁は低級アルキル基を、R₂は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基

またはハロゲン原子を、R₃は水素原子、水酸基または保護された水酸基を意味する。Xは水素原子または水酸基の保護基を、Yは水素原子またはカルボキシル基の保護基を意味する。但し、X、YおよびR₃の中の少なくとも1つが保護基を含むものとする。nは1, 2または3を意味し、mは1からnまでの整数を意味する。Pmは置換基の位置を示す記号であつて、フェニル基中の3位、4位または5位の何れかを意味する。)で表わされる保護されたペニシリン誘導体から保護基を脱離させることを特徴とする一般式(I)で表わされるペニシリン誘導体またはその塩の製法である。

前記一般式(III)において、XおよびR₃に含まれる保護基は緩和な条件の下で容易に脱離される基であり、そのような基の例として一般的にはアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基のごときアシル基を挙げることができる。アセチル基はアンモニアで、トリクロロアセチル基は炭酸カリ水溶液で、トリフルオロアセチル基は炭酸水素ナトリウム水溶液で処理することによ

り容易に脱離する。

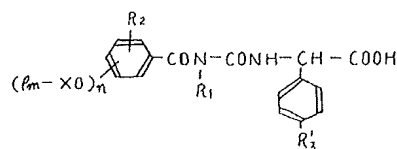
なお、ベンゾイル基において $n = 1$ の場合、および/またはフェニル基が水酸基を有する場合、それら水酸基の保護基としてベンジル基を用いることも可能であり、而して該基はパラジウム-炭素のごとき触媒を用いて接触還元により脱離させることができる。

Y に含まれる保護基の例として、まずトリチル基、メトキシメチル基、2,2,2-トリクロルエチル基、 β -ジカルボニル基、ベンジリデンイミノ基、 p -ニトロベンジル基、ベンジル基、トリメチルシリル基のごとき、カルボキシル基に対しエステルを構成し得る基を挙げることができる。トリチル基、メトキシメチル基は酸で、2,2,2-トリクロルエチル基は亜鉛及び酢酸で、 β -ジカルボニル基は亜硝酸ナトリウムで、ベンジリデンイミノ基はアセトン中でトリエチルアミン及びヨウ化ナトリウムで処理することにより脱離させることができる。 p -ニトロベンジルおよびベンジル基はパラジウムを含む触媒の存在下に接触還元

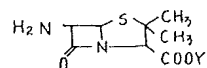
付すことにより、そしてトリメチルシリル基はアルコールで処理することによりそれぞれ脱離させることができる。

Y に含まれる保護基の他の例として、3-カルボキシル基において塩を形成し得る無機または有機塩基を挙げることができ、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、トリエチルアミン・N-メチルピペリジン・ピリジン等の3級有機塩基である。

一般式 (II) で表わされる保護されたペニシリン誘導体は種々の方法により製造することができる。例えば、一般式 (N)



(式中各記号は前記一般式 (II) におけると同一) で表わされる置換ウレイドフェニル酢酸の反応性誘導体と一般式 (V)



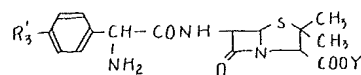
(式中 Y は前記一般式 (II) におけると同一) で表わされる 6-アミノペニシラン酸またはその反応性誘導体とを反応させることにより製造される。ここで一般式 (N) で表わされる置換ウレイドフェニル酢酸および一般式 (V) で表わされる 6-アミノペニシラン酸について用いられている「反応性誘導体」の意味は既に述べた通りである。また、アミド結合形成反応を行なわせる条件も既に述べた通りである。

なお、Y が保護基を意味する場合、アミド結合形成反応は置換ウレイドフェニル酢酸を反応性誘導体へ導くことなくカルボン酸のまま、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N,N' -ジエチルカルボジイミド、 N -シクロヘキシル- N' -モルホリノエチルカルボジイミド、 N,N' -ジイソプロピルカルボジイミド等のカルボニルジイミド類を縮合剤として用いて効率よく行なわせることもできる。

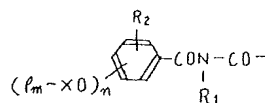
なお、この場合、置換ウレイドフェニル酢酸を先ずカルボジイミド類と反応させて活性化し、ア

ミド結合形成反応に付することもできる。

一般式 (II) で表わされる保護されたペニシリン誘導体の他の製法として、一般式 (VI)

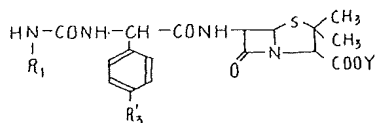


(式中 R_3 および Y は前記一般式 (II) におけると同一) で表わされる α -アミノベンジルペニシリン誘導体の α -アミノ基に一般式 (VII)

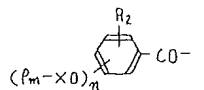


(式中各記号は前記一般式 (II) におけると同一) で表わされる基を導入することによる製法を挙げることができる。導入は既知の方法によって行なうことができ、例えば水酸基が保護されている場合、一般式 (VI) で表わされる基を酸ヘライドの形で α -アミノ基と反応させることにより導入することができる。

更に他の製法として一般式 (VIII)



(式中 R_1 , R_3 および Y は前記一般式 (Ⅷ) における同一) で表わされる α -ウレイドペンシルベニシリン誘導体に一般式 (K)



(式中各記号は前記一般式 (Ⅷ) における同一) で表わされる基を導入する方法を挙げることができる。該基の導入は既知の方法により行なうことができ、例えば水酸基が保護されている場合、一般式 (K) で表わされる基の酸ハライドの形で α -ウレイド基と反応させることにより導入することができる。

なお、前記一般式 (Ⅷ) で表わされる α -ウレイド (は前記一般式 (Ⅶ) で表わされる α -アミノベンジルベニシリン誘導体) に一般式 (X)

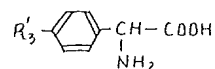


シリン誘導体はカルボキシル基を有するため、該基において種々の塩基性物質と塩を形成することができる。これらすべての塩類は本発明の範囲に含まれる。本発明の化合物の塩の例として、無機塩基の塩たとえばナトリウムおよびカリウムのごときアルカリ金属塩、カルシウムのごときアルカリ土類金属の塩および有機塩基の塩たとえばプロカインおよびジベンジルエチレンジアミン塩があげられる。

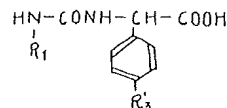
本発明の目的化合物の中には、6-アセトアミド基中の不整炭素原子のため、光学異性体が存在する。DL-, D- および L- 異性体である。これらは何れも本発明の範囲に含まれる。D- または L- 異性体は、アシル化の前または最終生成物において通常の光学分割技術を適用することにより得られる。

本発明の目的化合物は他のベニシリン系化合物の場合と同様に、種々の投与方法に適する形態に処方され得る。従って、本発明の実施の態様にはヒト又は動物医薬用に適した種々の製薬組成物が

(式中 R_1 は前記一般式 (Ⅷ) における同一) で表わされるイソシアナートを反応させることにより、或は一般式 (Ⅷ)



(式中 R_3 は前記一般式 (Ⅷ) における同一) で表わされる α -アミノフェニル酢酸に前記一般式 (X) で表わされるイソシアナートを反応させて得られる一般式 (Ⅷ)



(式中 R_1 および R_3 は前記一般式 (Ⅷ) における同一) で表わされる α -ウレイドフェニル酢酸またはその反応性誘導体と前記一般式 (V) で表わされる 6-アミノペニシラン酸またはその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

本発明に係る前記一般式 (I) で表わされるベニ

含まれる。それらの組成物は必要な製薬担体又は賦形剤を使用して常法により提供される。すなわち、注射用組成物として提供する場合は油性又は水性ビヒクル中で懸濁液、溶液、乳濁液のごとき剤形をとることができる。

坐剤とすることもでき、通常の坐剤基質、たとえばココア油脂、或はその他のグリセリドを用いることができる。

これらの組成物は投与方法にしたがって 0.1% 以上、たとえば 5~9.9% 好ましくは 1.0~6.0% の活性物質を含有することができる。

ヒトに対する投与量は、通常成人の場合 100~3000mg の範囲で選ばれる。たとえば投与経路、回数あるいは体重、年齢、症状にもよるが 1日 500~2000mg の投与量が好ましい例である。

本発明の目的化合物であるベニシリン誘導体を例示すれば次のごとくであるが、これらに限定されるものではない。

(1) 6-[D(-)- α -[3-(3,4-ジヒドロ

- キシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド
 } - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトア
 ミド) ペニシラン酸
- (2) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロ
 キシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド
 } - α - フェニルアセトアミド) ペニシラン酸
- (3) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - ヒドロキシ
 ベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } -
 α - フェニルアセトアミド) ペニシラン酸
- (4) 6 - [D (-) - α - { 3 - (4 - ヒドロキシ
 ベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } -
 α - フェニルアセトアミド) ペニシラン酸
- (5) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - ヒドロキシベ
 ンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α -
 (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド) ペ
 ニシラン酸
- (6) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒ
 ドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレ
 イド } - α - フェニルアセトアミド) ペニシラ
 ン酸

- (7) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 5 - ジヒドロ
 キシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド
 } - α - フェニルアセトアミド) ペニシラン酸
- (8) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロ
 キシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド
 } - α - フェニルアセトアミド) ペニシラン酸
- (9) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - クロロ - 4
 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 -
 ウレイド } - α - フェニルアセトアミド) ペニ
 シラン酸
- (10) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - メトキシ -
 4 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1
 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド) ペ
 ニシラン酸
- (11) 6 - [D (-) - α - { 3 - (5 - エトキシカ
 ルボニル - 3 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 -
 メチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセト
 アミド) ペニシラン酸

これ等の各種菌に対する生育最小阻止濃度 (M
 I C) をカルペニシリンと比較して示す。

菌 名	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	カルペニ シリン
バチルス・ズブチリス POI-219	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	0.39	≤ 0.78
スタフィロコッカス・アウレウス 209P	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.78	156	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.39	≤ 0.78
スタフィロコッカス・アウレウス JU-5	6.25	3.12	156	156	156	25	3.12	125	6.25	6.25	125	6.25
ザルチナ・ルテア B	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.78
エシェリヒア・コリ NIHJ	≤ 0.78	≤ 0.78	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.78	0.78	≤ 0.78	≤ 0.78	0.4	0.4	0.39	3.12
シグラ・フレキシネリイ 2b	≤ 0.78	≤ 0.78	156	156	3.12	156	3.12	≤ 0.78	3.12	3.12	6.25	156
サルモネラ・パラチファイ A	≤ 0.78	≤ 0.78	156	3.12	3.12	156	156	≤ 0.78	6.25	6.25	6.25	≤ 0.78
クレブシエラ・ニューモニアエ 150	3.12	≤ 0.78	125	125	25	6.25	6.25	156	125	25	25	200
プロテウス・ミラビリス 9'	0.78	0.78	3.12	3.12	3.12	3.12	6.25	156	6.25	125	125	≤ 0.78
シュードモナス・エルギノーザ J-272	≤ 0.78	≤ 0.78	25	50	50	125	50	0.78	50	50	50	200
シュードモナス・エルギノーザ J-169	≤ 0.78	≤ 0.78	50	50	50	6.25	100	3.12	100	50	100	400
シュードモナス・エルギノーザ J-169-CM-222	0.78	156	100	50	50	125	100	6.25	100	100	100	400

更に次のとき化合物も前記一般式(I)で表わされるペニシリン誘導体の例である。

6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - プロピル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - プロモ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - メトキシ - 5

- ヒドロキシベンゾイル - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3 - メトキシカルボニル - 5 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - イソプロピル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - プロピル - 1 - ウレイド } - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - i - ブチル - 1 - ウレイド

} - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - イソブチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - ブチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 6 - クロロベンゾイル) - 3 - n - プロピル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - ブチル - 1 - ウレイド } - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド

} - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - プロピル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - イソプロピル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - ブチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - イソブチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ペニシラン酸

6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシベンゾイル) - 3 - n - ブチル - 1 - ウレ

イド〕-α-(4-ヒドロキシフェニル)アセト
アミド〕ベニシラン酸

6-[D(-)-α-[3-(3,4,5-トリヒド
ロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレ
イド〕-α-フェニルアセトアミド〕ベニシラン
酸

6-[D(-)-α-[3-(3,4,5-トリヒド
ロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウ
レイド〕-α-(4-ヒドロキシフェニル)アセ
トアミド〕ベニシラン酸

次に本発明の化合物の製造方法を具体例によつて説明する。

実施例 1.

(1) N-メチル-3,4-ジアセトキシベンズアミド 15.0 g とトリメチルシリルクロライド 6.49 g とを含む無水ジクロルメタン溶液 70 ml に、トリエチルアミン 6.04 g を含む無水ジクロルメタン溶液 20 ml を室温下で滴下する。混液を 20 分間加熱還流させ、次いで冷却下 -5℃ ~ 5℃ で水スゲン 42 ml を含む無水ジクロルメタン溶液 82 ml を加える。液温を徐々に室温にまで上昇させた後、減圧して過剰の水スゲンおよび溶媒を留去し、乾固させると粗製の N-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドを得る。これを冷却した無水ジクロルメタン 50 ml に溶解させ、不溶物を除去し、後述の反応に供する。

(2) D(-)-p-ヒドロキシフェニルグリシン 15.40 g の無水ジクロルメタン 150 ml 懸濁液に室温で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセ

トアミド 4.43 ml を加え、攪拌下に上記 (1) で得た N-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドの無水ジクロルメタン溶液を滴下する。5~10℃ で 1.5 時間攪拌した後、減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させる。

残渣に酢酸エチル 500 ml と冷 1N-塩酸を加え、有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水 500 ml で洗浄し、次いで冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 700 ml で 3 回にわけて抽出する。分離した水層を酢酸エチル 100 ml ずつを用いて 3 回洗浄した後、冷 2N-塩酸で pH を約 2.5 に調節し、酢酸エチルで抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すると D(-)-α-[3-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド〕-α-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸の黄白色粉末 14.5 g を得る。

R_f: 0.51, 担体: シリカゲル 60 F₂₅₄ <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸 (2.5:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700~2300, 1770, 1740, 1700~1680, 1510

NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) δ (ppm) 2.28 (6H, s), 3.12 (3H, s), 5.23 (1H, d, J=7Hz), 6.6~7.6 (7H, m), 9.50 (1H, d, J=7Hz)

塩化第二鉄呈色反応: 陽性

(3) D(-)-α-[3-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド〕-α-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸 2.0 g をメタノール 20 ml に溶解させ、氷-水冷却下、29%アンモニア水 3 ml を滴下する。液温を 0~5℃ に保ちながら 30 分間攪拌した後、冷 1N-塩酸 50 ml 中に注入し、酢酸エチル 100 ml で抽出する。酢酸エチル層を水で洗浄後、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 70 ml を加え、水層の pH を 8.5 に調節する。水層を分離し、酢酸

エチル 100 ml で洗浄した後、冷 2 N - 塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エチル 200 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に蒸発乾固させると D (-) - α - [3 - (3,4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド] - α - (4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸の白色粉末 1.3 g を得る。

- (4) 五酸化リン上で充分に乾燥した D (-) - α - [3 - (3,4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド] - α - (4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸 0.70 g を 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.30 g と共に無水テトラヒドロフラン 15 ml に溶解させる。この溶液に N,N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.48 g の無水テトラヒドロフラン溶液 8 ml を窒素雰囲気中 0℃ (氷浴) において滴下する。液温を徐々に室温にまで上昇させながら攪拌し、2 時間後に沈着物 (ジシクロヘキシル尿素) を濾去する。この濾液は D (-) - α - [3 - (3,4 -

ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド] - α - (4 - ヒドロキシフェニル) 酢酸の 1 - ベンゾトリアゾリルエステルを含み後述の反応に供せられる。

- (5) 6 - アミノペニシラン酸 0.84 g を無水ジクロルメタン 50 ml に懸濁させ、窒素雰囲気中 15 ~ 20℃ において N,O - ビス (トリメチルシリル) アセトアミド 2.0 ml を加え、均一になるまで攪拌する。混合液を 5 ~ 10℃ に保ちながら (4) で得たテトラヒドロフラン溶液の全量を滴下し、2 時間攪拌する。次いで、減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させる。残渣に酢酸エチル 100 ml 及び冷 1 N - 塩酸 80 ml を加えたのち有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を用いて 3 回にわたって抽出する。分取した水層を酢酸エチル 150 ml で洗浄した後、pH 値を冷 2 N - 塩酸で約 2.5 に調節し、酢酸エチル 150 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧下に濃縮し、残渣を α - ヘキサン 80 ml で処理すると 6 - (D (-) - α - [3 - (3,4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド] - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ペニシラン酸 0.7 g が黄白色の無定形固体として得られる。

R_f: 0.38, 担体: シリカゲル 60 F₂₅₄ <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル - エタノール - 酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹) 3700~2300, 1775, 1750~1620

NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) δ (ppm) 1.42 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.20 (1H, s), 5.3~5.7 (3H, m), 6.5~7.4 (7H, m).

UV: (O₂H₅OH) λ_{max} (nm) 275, 280 (肩), 290 (肩)

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (暗緑色)

実施例 2

- (1) 実施例 1 (2) において D (-) - p - ヒドロキシフェニルグリシン 15.40 g の代わりに D (-) - フェニルグリシン 14.00 g を用い、以下同様に処理すると、D (-) - α - [3 - (3,4 - ジアセトキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド] - α - フェニル酢酸の黄白色粉末 15.0 g を得る。

R_f: 0.52, 担体: シリカゲル 60 F₂₅₄ <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル - エタノール - 酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹) 3700~2400, 1775, 1740, 1700, 1510

NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) δ (ppm) 2.29 (6H, s), 3.12 (3H, s), 5.35 (1H, d, J=7Hz), 7.2~7.6 (8H, m), 9.65 (1H, d, J=7Hz).

なお、本化合物は次のとき方^法によっても製造することができる。

D (-) - フェニルグリシンに N - メチルイン

シアナートを反応させて得られる D(-)- α -(3-メチル-1-ウレイド)- α -フェニル酢酸 6.4 g とトリメチルクロルシラン 7 g とをテトラヒドロフラン 50 ml に加え、攪拌しながら 10℃ 以下でトリエチルアミン 6.4 g を滴下する。滴下終了後、40～50℃ で 1 時間攪拌する。次いで 10℃ 以下に冷却し、3,4-ジアセトキシベンゾイルクロライド 7.9 g を含むテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下した後、50℃ で 2 時間攪拌する。10℃ 以下に冷却し、少量のメタノールを加えて不溶物を除去する。母液を室温で減圧下に濃縮し、残渣を 3～4% のメタノールを含むクロロホルムを展開溶媒として、シリカゲル（和光純薬製ワコーゲル O-200）を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色粉末状目的物 5 g を得る。

- (2) 実施例 1 (3) において D(-)- α -(3-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)- α -(4-ヒドロキシフェニル)酢酸の代わりに、D(-)- α -(3-(3,

4-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)- α -フェニル酢酸を用いて以下 (4) および (5) までと同様に処理して 6-[D(-)- α -(3-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)- α -フェニルアセトアミド]ベニシラン酸 0.5 g を黄白色の無定形固体として得る。

Rf: 0.39, 担体: シリカゲル 60F₂₅₄ <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル/エタノール-酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700～2300, 1770, 1740～1620

NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) δ (ppm) 1.41 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.20 (1H, s), 5.3～5.8 (3H, m), 6.6～7.5 (8H, m).

U V: (C₂H₅OH) λ_{max} (nm) 270, 295

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (暗緑色)

実施例 3

- (1) アモキシシリン三水合物 10.00 g の無水ジクロルメタン 70 ml 懸濁液に 15～20℃ で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 11.8 ml を加え均一になるまで攪拌し、これに N-メチル-3,4-ジアセトキシベンズアミド 4.00 g を用いて実施例 1 (1) に記載の方法によって調製された N-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドの無水ジクロルメタン溶液 30 ml を滴下する。1.5 時間攪拌し、減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させる。残渣に酢酸エチル 200 ml と冷 1 N-塩酸を加えた後、有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水 200 ml で洗浄し、次いで冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300 ml で 3 回にわけて抽出する。水層を分取し、酢酸エチル 150 ml ずつを用いて 2 回洗浄した後、冷 2 N-塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エチルで抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄後、

無水酢酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮し、残渣を n-ヘキサン 50 ml で処理すると 6-[D(-)- α -(3-(3,4-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)- α -(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]ベニシラン酸の白色粉末が得られる。

Rf: 0.40, 担体: シリカゲル 60F₂₅₄ <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700～2300, 1770, 1720～1620, 1510

NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) δ (ppm) 1.45 (3H, s), 2.28 (6H, s), 3.11 (3H, s), 4.23 (1H, s), 5.3～5.8 (3H, m), 6.6～7.8 (7H, m).

- (2) 上記で得た白色粉末 1.0 g をエタノール 30 ml に溶解させ、氷-水冷却下 2.9% アンモニア水 0.47 ml を滴下する。0～5℃ で 30 分間攪拌したのち冷 1 N-塩酸 50 ml 中に注入し、酢

酸エチル 100 ml で抽出する。酢酸エチル層を水で洗浄後、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml を加え、水層を pH 8.5 に調節する。水層を分取し、酢酸エチル 50 ml で洗浄したのち、冷 2 N - 塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エチル 100 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を濃縮し、残渣を n - ヘキサン 50 ml で処理すると 6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド] ベニシラン酸を得る。本品は IR, NMR 及び UV の各スペクトル、Rf 値及び塩化第二鉄呈色反応により実施例 1 (5) で得られた目的化合物と同一であることが確認された。

実施例 4.

- (1) 実施例 3 (1) においてアモキシシリン三水合物 10.00 g の代わりにアンピシリン三水合物 9.64 g を用い、同様に処理すると、6 - [D (-) - α

- { 3 - (3, 4 - ジアセトキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ベニシラン酸の白色粉末を得る。

Rf : 0.44 担体 : シリカゲル 60F254 <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒 : 酢酸エチル - エタノール - 酢酸 (25 : 5 : 1 容量部)

IR : $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}) 3700 ~ 2300, 1780, 1720 ~ 1620, 1510

NMR : (CDCl₃, 60MHz) δ (ppm) 1.48 (6H, s), 2.27 (6H, s), 3.18 (3H, s), 4.34 (1H, s), 5.35 ~ 5.75 (3H, m), 7.1 ~ 7.6 (8H, m).

- (2) 6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジアセトキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ベニシラン酸 1.0 g をメタノール 5 ml に溶解させ、-15 ~ -10 °C に保ちながら攪拌下にメタノール性アンモニア (0.075 g/cc) 3 ml を滴下し、更に同温度で 20 分間攪拌する。次いで、この反応液を 5% 塩酸 20 ml と酢酸エチル 20 ml の混

液に氷 - 水冷却下、攪拌しながら加える。酢酸エチル層を分取し、水層を更に酢酸エチル 20 ml で抽出して、先の酢酸エチル層と合わせて水洗する。有機層を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄する。水層を分取し、冷 2 N - 塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エチル 30 ml で抽出する。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を濃縮し、残渣を n - ヘキサン 50 ml で処理すると、6 - [D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド } - α - フェニルアセトアミド] ベニシラン酸を得る。本品は IR, NMR 及び UV の各スペクトル、Rf 値及び塩化第二鉄呈色反応により実施例 2 (2) で得られた目的化合物と同一であることが確認された。

実施例 5.

- (1) 実施例 1 (1) において、N - メチル - 3, 4 - ジアセトキシベンズアミド 15.00 g の代わりに N - エチル - 3, 4 - ジアセトキシベンズアミド

15.84 g を用いて同様に処理して N - (3, 4 - ジアセトキシベンゾイル) - N - エチルカルバミン酸クロライドを得る。これを D (-) - フェニルグリシン 14.00 g と実施例 1 (2) と同様に反応させ処理し、D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジアセトキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド } - α - フェニル酢酸 14.00 g を得る。

Rf : 0.54, 担体 : シリカゲル 60F254 <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒 : 酢酸エチル - エタノール - 酢酸 (25 : 5 : 1 容量部)

IR : $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}) 3700 ~ 2300, 1775, 1750, 1700, 1510

NMR : (CDCl₃, 60MHz) δ (ppm) 1.10 (3H, t, J = 7Hz), 2.28 (6H, s), 3.75 (2H, q, J = 7Hz), 5.53 (1H, d, J = 6.5Hz), 7.2 ~ 7.5 (8H, m), 9.70 (1H, d, J = 6.5Hz).

- (2) D (-) - α - { 3 - (3, 4 - ジアセトキシベンゾイル) - 3 - エチル - 1 - ウレイド } - α

α-フェニル酢酸 1.0.0 g を実施例 1 (3) 以下(5)まで同様に処理して、6-[D(-)-α-(3-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-3-エチル-1-ウレイド)]-α-フェニルアセトアミド]ベニシラン酸の白色無定形固体を得る。

Kf: 0.42, 担体: シリカゲル 60F254<メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸(25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}) 3700~2300, 1775, 1750~1620, 1515

NMR: (DMSO- d_6 , 60MHz) δ (ppm) 0.8~1.3 (3H, m), 1.43 (3H, s), 1.57 (3H, s), 3.4~4.0 (2H, m), 4.23 (1H, s), 5.3~5.8 (3H, m), 6.7~7.5 (8H, m).

UV: ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) λ_{max} (nm) 265 (肩), 292

塩化第二鉄呈色反応: 陽性(暗緑色)

実施例 6.

(1) N-メチル-3-ベンジルオキシベンズアミド 1.0.0 g の無水テトラヒドロフラン溶液 6.0

ml を -78℃ に保ち、これにアルゴン気流中で 1.7 モルのブチルリチウムのヘキサン溶液 2.5 ml を 0.5 時間かけて加える。この混合液を -78℃ で 0.5 時間攪拌し、窒素気流中同温度を保ちつつ、無水テトラヒドロフラン 4.2 ml にホスゲン 2.9 ml を溶解させてなる溶液を加え、反応混合液を窒素気流中でゆっくりと室温まで昇温させながら攪拌する。過剰のホスゲンおよび溶媒を減圧下に留去し、乾固させると粗製の N-(3-ベンジルオキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドを得る。これを冷却した無水ジクロルメタン 5.0 ml に溶解させ、不溶物を除去し、後述の反応に供する。

(2) D(-)-フェニルグリシン 9.83 g の無水ジクロルメタン 12.0 ml 懸濁液に室温下で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 3.1.1 ml を加え、均一になるまで攪拌し、攪拌下に 10~15℃ で上記(1)で得た N-(3-ベンジルオキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドの無水ジクロルメタン溶液を滴下す

る。同温度で 1.5 時間攪拌した後、減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発させる。

残渣に酢酸エチル 30.0 ml と冷 1 N-塩酸を加え、有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水 30.0 ml で洗浄し、次いで冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液 40.0 ml で 3 回にわけて抽出する。分離した水層を酢酸エチル 40.0 ml で洗浄したのち、水層を冷 2 N-塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エチルで抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去し、残渣に n-ヘキサン 10.0 ml を加えると、D(-)-α-(3-(3-ベンジルオキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)]-α-フェニル酢酸の白色結晶 1.0.0 g を得る。融点 160~161℃ (分解)。

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ として

	O	H	N
計算値(%)	68.89	5.30	6.70
実測値(%)	68.67	5.41	6.65

(3) D(-)-α-(3-(3-ベンジルオキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)]-α-フェニル酢酸 1.0.0 g を、10% パラジウム-炭素 1.0 g を含む冷メタノール 20.0 ml に溶解させ、接触還元に付す。反応終了後、減圧下に溶媒を留去させて、D(-)-α-(3-(3-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)]-α-フェニル酢酸の白色粉末 7.0 g を得る。

(4) 五酸化リン上で十分に乾燥した D(-)-α-(3-(3-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド)]-α-フェニル酢酸 2.00 g およびトリエチルアミン 0.67 g の無水ジクロルメタン 2.5 ml 溶液を -15℃ に冷却し、これにビバリン酸クロライド 0.72 g の無水ジクロルメタン 1.0 ml 溶液を滴下する。同温度で 20 分間攪拌した後、後述の反応に供する。

(5) 6-アミノベニシラン酸 2.60 g を無水ジクロルメタン 4.0 ml に懸濁させ、窒素雰囲気中 15~20℃ において N,O-ビス(トリメチルシリ

ル) アセトアミド 5.93 ml を加え、均一になるまで攪拌した後、反応温度を 0℃ に保ちながら (4) で得たジクロルメタン溶液の全量を滴下し、2 時間攪拌する。次いで減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させる。残渣に酢酸エチル 150 ml 及び冷 1 N - 塩酸 70 ml を加えたのち、有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を用いて 3 回にわたって抽出する。分取した水層を酢酸エチル 150 ml で洗浄した後、pH 値を冷 2 N - 塩酸で約 2.5 に調節し、酢酸エチル 150 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ次いで減圧下に濃縮し、*n*-ヘキサン 100 ml を加える。不溶物を酢酸エチル-*n*-ヘキサン系で精製し、6-[D(-)- α -{3-(3-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド}- α -フェニルアセトアミド]ベニシラン酸 1.0 g が黄白色の無定形固体として得られる。

R_f: 0.41, 担体: シリカゲル 60F₂₅₄<メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700~2300, 1770, 1750~1620, 1505

NMR: (DMSO-d₆, 60MHz) δ (ppm) 1.42 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.20 (1H, s), 5.1~5.8 (3H, m), 6.6~7.5 (8H, m).

U V: (C₂H₅OH) λ_{max} (m μ) 275, 280 (肩)

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (淡褐色)

実施例 8.

(1) N-メチル-4-ベンジルオキシベンズアミド 15.0 g、トリメチルシリルクロライド 7.77 g 及びトリエチルアミン 6.76 g を含む無水ジクロルメタン溶液 100 ml を 1 時間加熱還流させ、次いで冷却下 -5~5℃ でホスゲン 4.3 ml を含む無水ジクロルメタン溶液 9.3 ml を加える。液温を徐々に室温にまで上昇させた後減圧下に

R_f: 0.43, 担体: シリカゲル 60F₂₅₄<メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3700~2300, 1780, 1720~1620, 1515

NMR: (アセトン-d₆, 60MHz) δ (ppm) 1.49 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.30 (1H, s), 5.4~5.8 (3H, m), 6.8~7.7 (9H, m).

U V: (C₂H₅OH) λ_{max} (m μ) 285

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (淡褐色)

実施例 7.

実施例 6 (2) において、D(-)-フェニルグリシン 9.83 g の代わりに D(-)-p-ヒドロキシフェニルグリシン 15.00 g を用い、以下 (5) までと同様に反応処理を行なうことにより、6-[D(-)- α -{3-(3-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド}- α -(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド]ベニシラン酸を

過剰のホスゲンおよび溶媒を留去し、乾固させると粗製の N-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドを得る。これを冷却した無水ジクロルメタン 50 ml に溶解させ、不溶物を除去し、後述の反応に供する。

(2) D(-)-フェニルグリシン 14.6 g の無水ジクロルメタン 150 ml 懸濁液に室温で N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 46.1 ml を加え、均一な溶液とした後、氷水で冷却して攪拌下に上記 (1) で得た N-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドの無水ジクロルメタン溶液を滴下する。5~10℃ で 1.5 時間攪拌した後、減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させる。

残渣に酢酸エチル 500 ml と冷 1 N - 塩酸を加え、不溶物を除去したのち有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水 300 ml で洗浄し、次いで冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 700 ml

で3回にわけて抽出する。分離した水層を酢酸エチル500mlで洗浄した後、冷2N-塩酸でpH値を約2.5に調節し、酢酸エチルで抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に溶媒を留去するとD(-)- α -[3-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸の黄白色結晶7.0gを得る。

融点190~191℃(分解)

元素分析: $C_{24}H_{22}N_2O_5$ として

	O	H	N
計算値(%)	68.89	5.30	6.70
測定値(%)	68.60	5.32	6.71

(3) D(-)- α -[3-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸4.5gを10%パラジウム-炭素0.5gを含むテトラヒドロフラン200mlとメタノール200mlの混合液に溶解させ接触還元付す。反応終了後、減圧下に溶媒を留去させ、酢酸エチル-クロロホルムから再結晶して

1720~1620, 1515

NMR: (アセトン- d_6 , 60MHz) δ (ppm) 1.49(3H, s), 1.57(3H, s), 3.19(3H, s), 4.30(1H, s), 5.4~5.9(3H, m), 6.8~7.7(9H, m).

UV: (C_2H_5OH) λ_{max} (m μ) 267, 273(肩)

塩化第二鉄呈色反応: 陽性(淡褐色)

実施例 9.

(1) 実施例1(1)において、N-メチル-3,4-ジアセトキシベンズアミド15.0gの代りにN-メチル-3,5-ジアセトキシベンズアミド12.5gを用い、同様に反応させ処理すると、N-(3,5-ジアセトキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドを得る。

これとD(-)-フェニルグリシン11.3gとを実施例1(2)と同様に反応させ処理すると、D(-)- α -[3-(3,5-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸12.0gを得る。

Rf: 0.52, 担体: シリカゲル 60F254<メルク

D(-)- α -[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸3.1gを白色結晶として得る。

融点162~163℃(分解)

元素分析: $C_{17}H_{16}N_2O_5$ として

	O	H	N
計算値(%)	62.19	4.91	8.53
測定値(%)	61.94	4.91	8.43

(4) D(-)- α -[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸2.00gを実施例6(4)以下(5)までと同様に反応処理すると6-[D(-)- α -[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニルアセトアミド]ベニシラン酸の黄白色無定形固体を得る。

Rf: 0.42, 担体: シリカゲル 60F254<メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸(25:5:1容量部)

IR: ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}) 3700~2300, 1770,

社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸(25:5:1容量部)

IR: ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}) 3700~2300, 1775, 1750~1740, 1700, 1515

NMR: (DMSO- d_6 , 60MHz) δ (ppm) 2.24(6H, s), 3.09(3H, s), 5.37(1H, d, J=6.5Hz), 7.1~7.6(8H, m), 9.64(1H, d, J=6.5Hz)

(2) D(-)- α -[3-(3,5-ジアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸4.0gを実施例1(3)以下(5)までと同様に反応処理し、6-[D(-)- α -[3-(3,5-ジヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニルアセトアミド]ベニシラン酸1.0g(白色無定形固体)を得る。

Rf: 0.45, 担体: シリカゲル 60F254<メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸(25:5

: 1 容量部)

I R : $\nu_{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700~2300, 1780, 1720~1630

N M R : (DMSO- d_6 , 60MHz) $\delta (\text{ppm})$ 1.41 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.19 (1H, s), 5.3~5.8 (3H, m), 6.29 (3H, s), 7.1~7.5 (5H, s).

U V : (C₂H₅OH) $\lambda_{\text{max}} (\text{m}\mu)$ 205, 250 (肩), 255 (肩), 284 (肩)

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (淡褐色)

実施例 10.

(1) 実施例 1 (1) において、N-メチル-3,4-ジアセトキシベンズアミド 1.500 g の代わりに N-メチル-3,4,5-トリアセトキシベンズアミド 4.5 g を用い、同様に反応させ処理して、N-(3,4,5-トリアセトキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドを得る。

これと D(-)-フェニルグリシン 4.5 g とを実施例 1 (2) と同様に反応させ、処理すると D(-)- α -[3-(3,4,5-トリアセトキシベ

ンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸の淡赤色粉末 3.0 g を得る。

R_f: 0.51, 担体: シリカゲル 60F254 <メルク

社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸

エチル-エタノール-酢酸 (25:5

: 1 容量部)

I R : $\nu_{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700~2300, 1780, 1750~1570, 1510

N M R : (CDCl₃, 60MHz) $\delta (\text{ppm})$ 2.21 (9H, s), 3.14 (3H, s), 5.49 (1H, d, J=6.5Hz), 7.1~7.5 (7H, m), 9.88 (1H, d, J=6.5Hz).

(2) D(-)- α -[3-(3,4,5-トリアセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸 1.1 g を実施例 1 (3) 以下(5)までと同様に反応処理し、6-[D(-)- α -[3-(3,4,5-トリヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニルアセトアミド]ベニシラン酸 0.4 g (淡褐色無定形固体)を得る。

R_f: 0.36 担体: シリカゲル 60F254 <メルク

社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸
エチル-エタノール-酢酸 (25:5
: 1 容量部)

I R : $\nu_{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700~2200, 1770, 1740~1620, 1515

N M R : (DMSO- d_6 , 60MHz) $\delta (\text{ppm})$ 1.42 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.20 (1H, s), 5.2~5.8 (3H, m), 6.5 (2H, s), 7.1~7.5 (5H, s).

U V : (C₂H₅OH) $\lambda_{\text{max}} (\text{m}\mu)$ 260 (肩), 270 (肩), 285

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (黒青色)

実施例 11.

(1) N-メチル-3-エトキシカルボニル-5-ベンジルオキシベンズアミド 6.5 g とトリエチルアミン 2.3 g とを無水ジクロルメタン 65 ml に溶解させてなる溶液に、トリメチルシリルクロライド 2.5 g を攪拌下に滴下し、30 分間加熱還流させる。反応混合物を -10℃ 以下に冷却し、ホスゲン 1.02 g を含むジクロルメタン溶液 1

5 ml を加える。液温を徐々に室温にまで上昇させた後、30 分間攪拌する。次いで減圧下に濃縮乾固させ、粗製の N-(3-エトキシカルボニル-5-ベンジルオキシベンゾイル)-N-メチルカルバミン酸クロライドを得る。これを冷却した無水ジクロルメタン 30 ml に溶解させ、不溶物を除去し、後述の反応に供する。

(2) D(-)-フェニルグリシン 3.4 g をアセトニトリル 50 ml に懸濁させ、これに N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 12.1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌する。次いで 5~10℃ で上記 (1) で得たジクロルメタン溶液を攪拌下に加え 2 時間反応させる。反応混合物の処理を実施例 1 (2) におけると同様に行ない、最後に π -ヘキサンので処理して D(-)- α -[3-(3-エトキシカルボニル-5-ベンジルオキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸 4.5 g を得る。本品をメタノール 120 ml に溶解させ、10% パラジウム-炭素 0.4 g を加えて接触還元が付する。反応混

合物を濾過し、母液を減圧濃縮すると D (-) -
α - [3 - (3 - エトキシカルボニル - 5 - ヒ
ドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレ
イド] - α - フェニル酢酸 3.3 g を得る。

- (3) D (-) - α - [3 - (3 - エトキシカルボ
ニル - 5 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メチル
- 1 - ウレイド] - α - フェニル酢酸 3 g を実
施例 6 (4) に従って混合酸無水物とし、これと
6 - アミノペニシラン酸とを実施例 6 (5) に従
って反応させ、処理して 6 - [D (-) - α - [3 -
エトキシカルボニル - 5 - ヒドロキシベン
ゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレイド] - α -
フェニルアセトアミド] ペニシラン酸 3 g を得
る。

R_f : 0.46, 担体 : シリカゲル 60F254 <メルク
社製プレコート板>, 展開溶媒 : 酢酸
エチル - エタノール - 酢酸 (25 : 5
: 1 容量部)

I R : $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}) 3660 ~ 2300, 1775,
1765 ~ 1620, 1570 ~ 1465

ミン酸クロライドを得る。これを冷却した無水
ジクロルメタン 50 ml に溶解させ、不溶物およ
び活性炭を濾去し、後述の反応に供する。

- (2) D (-) - フェニルグリシン 13.1 g の無水ジク
ロルメタン 120 ml 懸濁液に、室温で N, O - ビス
(トリメチルシリル) アセトアミド 41.5 ml を
加え、攪拌下に上記 (1) で得た N - (3 - クロ
ル - 4 - アセトキシベンゾイル) - N - メチル
カルバミン酸クロライドの無水ジクロルメタン
溶液を滴下する。5 ~ 10 °C で 1.5 時間攪拌し
後、減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水
メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させ
る。残渣に酢酸エチル 400 ml と冷 1 N - 塩酸
200 ml を加え、有機層を分取し水洗する。次
いで該有機層を、冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液 500 ml で 3 回にわけて抽出する。分離した
水層を酢酸エチル 800 ml でよく洗浄した後、
冷 2 N - 塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エ
チル 500 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩
水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

N M R : (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm) 1.30 (3H,
t, J=6 Hz), 1.43 (3H, s), 1.56 (3H, s),
3.10 (3H, s), 4.24 (1H, s), 4.32 (2H,
q, J=6 Hz), 5.2 ~ 5.9 (3H, m), 7.1 ~ 7.9 (8
H, m).

U V : (C₂H₅OH) λ_{max} (nm) 308

塩化第二鉄呈色反応 : 陽性 (淡褐色)

実施例 12

- (1) N - メチル - 3 - クロル - 4 - アセトキシベン
ズアミド 9.5 g とトリメチルシリルクロライ
ド 6.3 g とを含む無水ジクロルメタン溶液 100
ml に、トリエチルアミン 6.3 g を含む無水ジク
ロルメタン溶液 20 ml を氷 - 水冷却下で滴下する。
混液を 1 時間加熱還流させ、次いで冷却下 -10
~ -5 °C で活性炭 0.50 g を加えた後、トリク
ロルメチルクロルホルメート (TOF) 5.0 ml を
滴下する。液温を徐々に室温にまで上昇させた
後、減圧下に過剰のホスゲンおよび溶媒を留去
し、乾固させると粗製の N - (3 - クロル - 4 -
アセトキシベンゾイル) - N - メチルカルバ

減圧下に溶媒を留去すると D (-) - α - [3 -
(3 - クロル - 4 - アセトキシベンゾイル) -
3 - メチル - 1 - ウレイド] - α - フェニル酢
酸 11.0 g を白色粉末として得る。

R_f : 0.53, 担体 : シリカゲル 60F254 <メルク
社製プレコート板>, 展開溶媒 : 酢酸
エチル - エタノール - 酢酸 (25 : 5
: 1 容量部)

N M R : (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ (ppm) 2.33 (3H,
s), 3.12 (3H, s), 5.36 (1H, d, J=7 Hz),
7.2 ~ 7.9 (8H, m), 9.65 (1H, d, J=7 Hz).

I R : $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}) 3700 ~ 2300, 1765,
1740, 1700, 1515

- (3) D (-) - α - [3 - (3 - クロル - 4 - アセ
トキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレ
イド] - α - フェニル酢酸 8.5 g をメタノール 60
ml に溶解させ氷 - 水冷却下 29% アンモニア水
8.4 ml を滴下する。液温を徐々に室温にまで上
昇させながら 1.5 時間攪拌し、減圧下に室温で
濃縮する。残渣に酢酸エチル 250 ml と冷飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液 150 ml を加え、水層の pH 値を 8.5 に調節する。水層を分離し、冷 2 N - 塩酸で pH 値を約 2.5 に調節し、酢酸エチル 250 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に蒸発乾固させると、D(-)- α -[3-(3-クロル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸の白色粉末 5.8 g を得る。

- (4) 五酸化リン上で十分に乾燥した D(-)- α -[3-(3-クロル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸 1.05 g を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.39 g と共に無水テトラヒドロフラン 15 ml に溶解させる。この溶液に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.72 g の無水テトラヒドロフラン溶液 7 ml を、窒素雰囲気中 0℃ (氷浴) において滴下する。液温を徐々に室温にまで上昇させながら攪拌し、2 時間後に沈殿物 (ジシクロヘキシル尿素) を除去する。この

母液は D(-)- α -[3-(3-クロル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸の 1-ベンゾトリアゾリルエステルを含み、後述の反応に供せられる。

- (5) 6-アミノペニシラン酸 1.26 g を無水ジクロルメタン 50 ml に懸濁させ、窒素気流中室温下で、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 2.9 g を加え均一になるまで攪拌する。次いで減圧下に室温で蒸発乾固させ、残渣に無水メタノールを加えて再び減圧下に蒸発乾固させる。残渣に酢酸エチル 150 ml 及び冷 1 N - 塩酸 80 ml を加えた後、有機層を分取する。該有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、次いで冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を用いて 3 回にわけて抽出する。分取した水層を酢酸エチル 100 ml で洗浄した後、2 N - 塩酸で水層の pH 値を約 2.5 に調節し酢酸エチル 150 ml で抽出する。有機層を冷飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧下に濃縮

し、残渣を n-ヘキサン 100 ml で処理すると 6-[D(-)- α -[3-(3-クロル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニルアセトアミド]ペニシラン酸 1.0 g が白色の無定形固体として得られる。

R_f: 0.42, 担体: シリカゲル 60 F₂₅₄ <メルク社製プレコート板>, 展開溶媒: 酢酸エチル-エタノール-酢酸 (25:5:1 容量部)

I R: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700~2300, 1775, 1750~1610, 1510

N M R: (DMSO-d₆, 60 MHz) δ (ppm), 1.41 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.22 (1H, s), 5.3~5.8 (3H, m), 6.9~7.7 (8H, m).

U V: (O₂H₅OH) λ_{max} (m μ) 260, 280 (肩)

塩化第二鉄呈色反応: 陽性 (炭褐色)

実施例 13

(1) 実施例 12 (1) において、N-メチル-3-

クロル-4-アセトキシベンゾアミド 9.5 g の代りに、N-メチル-3-メトキシ-4-アセトキシベンゾアミド 9.3 g を用い、これを実施例 12 の (1) 及び (2) と同様に反応処理し、次いで得られた白色粉末をメタノールより結晶させると D(-)- α -[3-(3-メトキシ-4-アセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸 9.0 g を白色結晶として得る。融点 183℃ (分解)

元素分析: C₂₀H₂₀N₂O₇ として

	C	H	N
計算値(%)	59.99	5.04	7.00
実測値(%)	60.08	5.11	7.04

- (2) (1) で得られた D(-)- α -[3-(3-メトキシ-4-アセトキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸 5.9 g を実施例 12 の (3) と同様に処理して、D(-)- α -[3-(3-メトキシ-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-メチル-1-ウレイド]- α -フェニル酢酸の白色粉末 3.4 g を得る。

(4) (2) で得られた D (-) - α - (3 - (3 - メ
トキシ - 4 - ヒドロキシベンゾイル) - 3 - メ
チル - 1 - ウレイド) - α - フェニル酢酸 1.04
g を実施例 12 (4), (5) と同様に処理し、6 -
(D (-) - α - [3 - (3 - メトキシ - 4 - ヒ
ドロキシベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - ウレ
イド] - α - フェニルアセトアミド) ペニシラ
ン酸の白色粉末 0.9 g を得る。

Rf : 0.39, 担体 : シリカゲル 60 F₂₅₄ < メルク
社製プレコート板 > , 展開溶媒 : 酢酸
エチル - エタノール - 酢酸 (25 : 5
: 1 容量部)

I R : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3700 ~ 2300, 1780,
1750 ~ 1620, 1510

N M R : (DMSO - d₆, 60 MHz) δ (ppm) 1.42 (3H,
s), 1.55 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.79
(3H, s), 4.24 (1H, s), 5.3 ~ 5.9 (3H, m),
6.7 ~ 7.6 (8H, m).

U V : (C₂H₅OH) $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH}}$ (mp) 273, 290

塩化第二鉄呈色反応 : 陽性 (淡褐色)

東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑫発明者 岡崎博司
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑬発明者 小川春樹
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑭発明者 新藤実
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

第 1 頁の続き

⑮発明者 松永功
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑯発明者 野藤隆夫
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑰発明者 根橋敏行
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑱発明者 原田祐輔
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑲発明者 遠藤久男
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑳発明者 木村孝雄

手続補正書 (自発)

昭和 53 年 10 月 30 日

特許庁長官 熊谷善二殿

1. 事件の表示

昭和 53 年特許願第 97309 号

2. 発明の名称

ペニシリン誘導体およびその製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号
(331) 中外製薬株式会社
代表者 上野公夫

4. 代理人

〒171
東京都豊島区高田 3 丁目 41 番 8 号
中外製薬株式会社内

安藤憲章

5. 補正の対象

願書および明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容 別紙の通り

7. 添付書類の目録

(1) 訂正願書

1 通

補 正 の 内 容

1. 明細書第6頁6行目の「酸性条件下で」を「中性条件下で安定であると共に、酸性条件下でも比較的」に訂正する。
2. 明細書第13頁下から5行目「カルボニルジイミド」を「カルボジイミ」に訂正する。
3. 明細書第32頁12行目の「1775」を「1770」に訂正する。
4. 明細書第35頁12行目の「1770」を「1775」に訂正する。
5. 明細書第37頁14行目「2.28(6H, s)」の前に「1.57(3H, s)」を挿入する。
6. 願書を別紙訂正願書のとおり補正致します。

特許出願人 中外製薬株式会社
代理人 安 藤 應 章

